Birt-Hogg-Dubé综合征合并肾嗜酸/嫌色细胞混合性肿瘤病例家系遗传调查及文献分析

谢飞　毛全宗
中国医学科学院　北京协和医学院　北京协和医院泌尿外科，北京 100730
通讯作者：毛全宗，E-mail：maoqz5310@163.com

【摘要】

目的　探讨合并肾细胞肿瘤的 Birt-Hogg-Dubé(BHD)综合征的家族性遗传规律、临床表现、诊治依据及病理特点。

方法　回顾分析 2018 年 4 月收治的 1 例 BHD 综合征合并肾嗜酸/嫌色细胞混合性肿瘤患者临床资料，并复习相关文献。患者，女，65 岁。体检 B 超发现右肾占位。CTU 检查提示右肾占位，大小约 33mm×26mm，增强扫描可见病变呈快进快出样强化。胸部 CT 示双肺多发肺大泡。拟诊肾肿瘤，BHD 综合征不除外，于 2018 年 4 月 8 日行后腹腔镜下右肾部分切除术。并行患者静脉血 DNA 序列分析及家系调查。

结果　术后病理：黄结节，大小 3.6cm×3.1cm×3cm，结节切面灰黄、质中，界清；镜下见肾嗜酸/嫌色细胞混合性肿瘤（Hybrid Oncocytic/Chromophobe Tumors, HOCT），累及肾被膜，切缘离断面未见肿瘤，随访 3 个月无异常。DNA 序列分析发现患者位于 17 号染色体（17p11.2）FLCN（folliculin，卵泡素）基因中存在一个移码突变 c.823_824delGA。家系调查发现，患者母亲生前患肾癌和肺大泡，2 弟、1 子、1 女发现肺大泡。复习相关文献，国内 BHD 综合征仅有数个家系报道，肺囊肿和气胸为此病常见临床表现，而皮肤损害和肾脏肿瘤则比较少见。

结论　BHD 综合征是临床罕见的常染色体显性遗传病，FLCN 基因突变是本病特点。临床上肾脏受累者肾嗜酸/嫌色细胞混合性肿瘤占多数，应以早发现和保留肾单位的肾肿瘤切除为处理原则。

关键词　BHD 综合征　肾肿瘤　FLCN　肾嗜酸/嫌色细胞混合性肿瘤

Presentation of a Case and Literatures Review about Birt-Hogg-Dubé Syndrome with Renal Hybrid Oncocytic/Chromophobe Tumors

【Abstract】

Objective: To investigate the clinical manifestations, diagnosis, management, pathological characteristics and familial heredity rule of Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome with renal cell tumors.

Methods: Retrospectively analyzed the clinical data of a case of BHD syndrome with renal hybrid oncocytic/chromophobe tumor hopitalized in April 2018, and reviewed the literatures. The patient was a 65-year old woman. Type-B ultrasonic showed a 35 mm×31mm hypoechoic nodule at the upper pole of right kidney with a clear boundary. Enhanced CT scanning showed that the central enhanced slightly lesion was about 33mm×26mm in size and with a fast-in-fast-out way. Chest CT scan found multiple pulmonary bullae in both lungs. The patient received nephron sparing surgery with retroperitoneal laparoscopic procedure on April 8, 2018. DNA sequence analysis of venous blood was carried out and family history investigation was conducted for this case.

Results: Tumor pathology: grayish-yellow, solid and medium in quality of the nodule section, 3.6cm×3.1cm×3cm in size, with a clear boundary. Renal hybrid oncocytic/chromophobe tumor (HOCT) was found, with renal capsule involvement but without incised edge involvement microscopically. No abnormality was observed in 3 months follow-up after the operation. DNA sequence analysis revealed that the patient carried a frame-shift mutation c.823_824delGA of FLCN gene located at 17p11.2, resulting in the encoding protein prematurely terminated in the 290th loci. Family history showed that 6 members of her family were diagnosed with pulmonary bullae and 2 members with renal tumors. Literatures reviews showed that only several families with BHD have been reported in China.

Conclusions: BHD is a rare autosomal dominant hereditary disease, resulting from mutation of FLCN gene. Renal involvement is often manifested as hybrid oncocytic/chromophobe tumors and early detection and nephron-sparing surgery are recommended intensely.

Key words: BHD syndrome, renal tumor, FLCN, oncocytic/chromophobe tumor

BHD 综合征是 1977 年首次被报道的一种常染色体显性遗传病[1]，由位于 17 号染色体上的卵泡素基因（FLCN）突变所导致，其特征为位于头颈部的皮肤良性错构瘤，肺囊肿和自发性气胸，以及合并肾肿瘤等。根据文献检索，BHD 综合征患者在 50 岁时，约 16%-34%会出现肾脏肿瘤，往往是双肾多发、组织类型复杂，其中约 50%为肾嗜酸/嫌色细胞混合性肿瘤（Hybrid Oncocytic/Chromophobe Tumors, HOCT），34%为肾嫌色细胞癌，9%肾透明细胞癌，另外有少部分的嗜酸瘤及乳头状肾细胞癌。由于本病形成的肾脏肿瘤常累及双肾，且二分之一以上为良性，加之病情隐匿，因此及早诊断，选择保留肾单位肾肿瘤切除术在本病的诊治当中显得非常重要。本研究详细分析了患者的临床表现、诊断及治疗特点，同时列出其家系遗传图谱，并就 BHD 综合征国际诊断标准进行了详解。

病例摘要

患者，F/65，于 2018 年 3 月体检行泌尿系超声检查时提示右肾上极 35mm×31mm 低回声边界清结节；进一步行 CTU 检查显示占位大小约 33mm×26mm，增强扫描可见病变呈快进快出样强化，中心强化略低于边缘；胸部 CT 平扫示双肺多发肺大泡。既往史：2017 年 11 月体检发现肺大泡，无咳嗽、胸痛、呼吸困难等不适，既往无自发性气胸病史。家族史：母亲患肾癌，2 弟、1 子、1 女体检发现肺大泡，其中 1 弟及 1 子曾发生自发性气胸。患者查体：两侧肾区无隆起，无叩痛，沿两侧输尿管走行区无压痛，膀胱区无充盈；双肺叩诊呈过清音；头颈部皮肤无明确特征性丘疹。结合患者病情及家族疾病特点，术前诊断为 BHD 综合征可能性大，右肾肿瘤不除外恶性（T1aNxMx），双侧 肺大泡。患者排除手术禁忌后，于 2018 年 4 月 8 日行后腹腔镜下右肾部分切除术，术后病理：肉眼见灰黄结节，大小 3.6cm×3.1cm×3cm，实性、质中，界尚清，断面距离肾被膜最近距离 0.2cm；镜下见肾嗜酸/嫌色细胞混合性肿瘤，累及肾被膜，免疫组化结果为 PAX-8(+)，CA9(-)，CD117(+)，AE1/AE3(+)，CD10(-)，CK7(部分+)，EMA(+)，P504(部分+)，RCC(-)，TFE3(-)，Vimentin(-)。患者术后康复顺利，术后 3 个月随访双肾无异常。采集患者外周静脉血行 DNA 序列分析，发现 17 号染色体上（17p11.2）FLCN 基因存在一个移码突变 c.823_824delGA（p.Glu275ArgfsX16），即该基因第 823 和 824 位碱基 GA 丢失，导致其所在基因编码蛋白在第 290 位提前终止，造成其多肽链被截断，目前暂无该突变相关的文献报道。

肺大泡 肾脏肿瘤 已故 先证者

图 1　遗传系谱图。患者母亲生前曾患肾癌和肺大泡，2 弟、1 子、1 女发现肺大泡

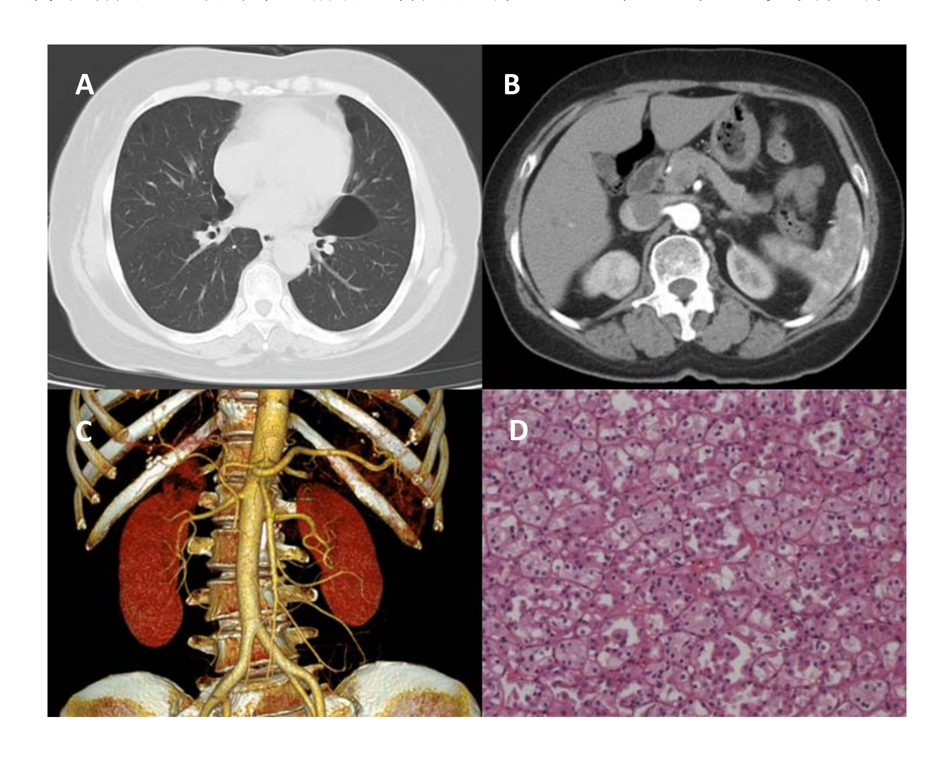


图 2　A：胸部 CT 平扫示双肺多发肺大泡；B：CTU 增强（动脉期）示右肾上极占位性病变，大小约 33mm×26mm，病变边缘呈快进快出样强化，中心强化略低于边缘；C：CT 重建；D：术后病理示肾嗜酸/嫌色细胞混合性肿瘤（HOCT）

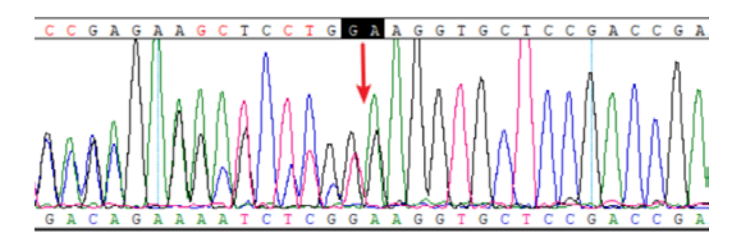


图 3　DNA 序列分析发现患者 FLCN 基因存在移码突变 c.823_824delGA

讨论

BHD 综合征是一种常染色体显性遗传病，最早报道于 1977 年，其特征表现为位于头颈部皮肤良性错构瘤，肺囊肿和自发性气胸，患者罹患肾癌风险大大增加。BHD 综合征发病原因为 17 号染色体上的卵泡素基因（FLCN）突变[2]。该基因是抑癌基因，其表达产物可能通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）通路参与能量代谢，

抑制细胞生长和增殖[3]。Menko F H 等人[4]于 2009 年提出了 BHD 综合征的诊断标准，Schmidt L S 等人[2]则于 2015 年提出了疑诊和确诊标准。见表 1 及表 2：

表 1　BHD 综合征 2009 年诊断标准

2009 年诊断标准
主要标准： （1）成年期出现的，至少 5 个毛囊纤维瘤和/或毛囊瘤，且至少有一个被病理证实； （2）DNA 序列分析发现 FLCN 基因种系突变；
次要标准： （1）多发肺囊肿：主要位于肺基底部的双侧多发肺囊肿，排除其他明确原因，伴或不伴有自发性气胸病史； （2）肾癌：早发（小于 50 岁）/多发/双侧肾癌，或者病理为嫌色细胞和嗜酸细胞混合型肿瘤； （3）BHD 患者一级亲属；
诊断标准：满足 1 条主要标准，或者 2 条次要标准可诊断 BHD 综合征。

表 2　BHD 综合征 2015 年诊断标准

2015 年诊断标准
疑诊标准： （1）存在大于等于 2 个临床表现与毛囊纤维瘤和/或毛盘瘤相符的皮肤病变，且大于等于 1 个皮肤病变组织学为毛囊纤维瘤； （2）主要位于肺基底部的双侧多发肺囊肿，伴或不伴有 40 岁之前发生自发性气胸病史，尤其在有相似肺部表现的家族史时； （3）双侧多发性肾嫌色细胞癌，或肾嫌色细胞和嗜酸细胞混合型肿瘤，尤其是在有 50 岁以下发生肾脏肿瘤家族史的患者中； （4）在患者或家庭成员中，这些皮肤、肺或肾脏表现联合存在；
确诊标准： DNA 序列分析发现 FLCN 基因种系突变。

本患者胸部 CT 示双肺多发肺大泡，既往无肺部疾病病史，考虑为双侧多发肺囊肿，且肾脏肿瘤为 HOCT，DNA 序列分析发现 FLCN 基因移码突变，根据 2009 年诊断标准或 2015 年诊断标准，均可明确诊断 BHD 综合征。

BHD 综合征各种临床症状的外显率不尽相同。文献报道[2][5]，欧美 BHD 综合征患者发病中位年龄为 48-52 岁，大于 90%患者出现皮肤损害，70~84%患者出现双侧肺囊肿，5~10%患者出现自发性气胸，12–34 %患者出现肾脏肿瘤。肾肿瘤中，约 50%病理为肾嫌色细胞和嗜酸细胞混合型肿瘤，35%为肾嫌色细胞癌，9%为肾透明细胞癌，5%为肾嗜酸细胞瘤。詹永忠[6]总结了 50 例中国 BHD 综合征患者，发现 94%患者有家族性气胸或肺大泡病史，96%患者表现为肺部囊性病变，62%患者有气胸病史，只有 10%患者发生皮肤损害，其中 1 例经病理证实为纤维性毛囊瘤，1 例病理证实为皮肤软组织肉瘤；8%患者发现肾脏肿瘤，其中 1 例证实为肾透明细胞癌，另外 3 例为肾囊肿。Lv Liu 等人[7]研究了中国两个 BHD 综合征家系，在共计 8 名 BHD 综合征患者中，7 人患有肺囊肿，7 人患有肾脏肿瘤，2 人伴有皮肤损害。Huajie Xing 等人[7]报道了中国一个 BHD 综合征家系，在 17 名明确发现 FLCN 基因突变的患者中，有 5 人发现肺囊肿及同时伴有气胸病史，但无人有肾脏肿瘤病史。这些研究表明，中国 BHD 综合征患者的临床特点主要表现为肺囊肿和气胸，而皮肤损害和肾脏肿瘤则比较少见，与欧美患者主要临床表现有所差异。此外，一项对 51 名高度疑似患 BHD 综合

征的中国患者的 DNA 序列分析研究显示[8]，有 27 人发现 FLCN 基因突变，共计 20 种突变形式，其中多达 14 种为新发现突变。而在这 27 人中仅 3 人发现皮肤损害，5 人（另有 5 人资料不全）发现肾脏肿瘤，却有 25 人发现肺大泡，这表明中国患者独特的 FLCN 基因突变特点可能与其临床表现特点有关。在本例中，患者表现为双侧肺囊肿和肾癌，无明确皮肤损害表现，其中肾嗜酸/嫌色细胞混合性肿瘤虽然是欧美 BHD 综合征患者中肾癌常见病理类型，但是在国内较为罕见，除了人种及遗传因素以外，与临床认识不足而导致漏诊误诊也可能有一定关系。

对于临床诊治而言，采用 DNA 序列分析发现 FLCN 基因种系突变，对于确诊疾病是非常有意义的。文献报道[2]，高精度 DNA 测序对 FLCN 基因突变检出率已高达近 90%，截至目前发现其突变的类型超过 100 种，包括 DNA 片段或核酸嵌入、缺失及基因静默等。而针对 FLCN 相关蛋白的检测方法，例如免疫组化检测方法，目前则很难采用，不仅是因为突变基因的表达复杂，同时也由于其他组织器官的 FLCN 基因表达水平对检查结果易造成影响，很难有明确的结果。然而，目前 DNA 序列分析价格较昂贵，临床较难广泛开展。因此，患者的病史收集与常规检查以及家系调查在诊治中仍占据重要地位。

BHD 综合征尚无针对病因的治疗方法，目前以对症治疗为主。肾脏肿瘤的唯一治疗方法是手术治疗。Schmidt L S 等人[2]建议如果主要肾脏肿瘤的直径小于 3cm，则积极监测；如果肿瘤大于等于 3cm，考虑到手术后肿瘤复发、再次手术的风险，则应尽量采取保留肾单位的术式。BHD 综合征患者需要终身监测肾脏肿瘤：未发现肾脏肿瘤时，至少每 36 个月进行一次腹部影像学检查；发现肾脏肿瘤后，检查时间间隔取决于肿瘤的大小及生长速度；超声检查可能遗漏肾脏小肿瘤，因此，应当在条件许可时使用 CT 或 MRI 技术进行检查。本例中患者及其亲属应终身定期随访和行影像学检查，以监测肾脏肿瘤的发生。皮肤损害方面，纤维毛囊瘤和毛盘瘤是良性病变，通常无需治疗。气胸主要以预防发作为主，发作时可对症处理，应教育患者戒烟、避免暴露于高气压环境（航空旅行、潜水），此外手术时应避免过度正压通气。

BHD 综合征的预后主要取决于肾脏肿瘤的发生和所发生肾脏肿瘤的组织学类型[2]。BHD 综合征中肾脏肿瘤导致的死亡不常见，因为一般情况下肾脏肿瘤相对而言更惰性，而转移性疾病导致的死亡大多见于肾透明细胞癌。就目前而言，尚无此类患者最常见的肾嗜酸/嫌色细胞混合性肿瘤转移和致死的报道。

参考文献

[1] Birt A R, Hogg G R, Dubé W J. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons[J]. Archives of dermatology, 1977, 113(12): 1674-1677.

[2] Schmidt L S, Linehan W M. Molecular genetics and clinical features of Birt–Hogg–Dube syndrome[J]. Nature Reviews Urology, 2015, 12(10): 558.

[3] 陈健，纪志刚．肾细胞癌相关遗传性综合征[J]．协和医学杂志, 2016, 7(2): 136-140.

[4] Menko F H, Van Steensel M A M, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management[J]. The lancet oncology, 2009, 10(12): 1199-1206.

[5] Steinlein O K, Ertl‐Wagner B, Ruzicka T, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: an underdiagnosed genetic tumor syndrome[J]. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2018, 16(3): 278-283.

[6] 詹永忠．淋巴管肌瘤病 (LAM) 诊疗新技术应用评估和 Birt-Hogg-Dubé (BHD) 综合征临床特征分析[D]．北京协和医学院, 2015.

[7] Liu L, Yang K, Wang X, et al. Detection of Folliculin gene mutations in two Chinese families with Birt-Hogg-Dubé syndrome[J]. BioMed research international, 2017, 2017.

[8] Xing H, Liu Y, Jiang G, et al. Clinical and genetic study of a large Chinese family presented with familial spontaneous pneumothorax[J]. Journal of thoracic disease, 2017, 9(7): 1967.
[9] Liu Y, Xu Z, Feng R, et al. Clinical and genetic characteristics of chinese patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome[J]. Orphanet journal of rare diseases, 2017, 12(1): 104.